

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO | ARTIGO ORIGINAL

# Carcinoma Diferenciado da Tiróide: avaliação dos fatores de prognóstico

Rita Calejo Pereira Machado Ribeiro

**maio de 2018**



Título: Carcinoma Diferenciado da Tiróide: avaliação dos fatores de prognóstico

Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Nome completo da estudante: Rita Calejo Pereira Machado Ribeiro  
Endereço de correio eletrónico: ritacalejo@hotmail.com

**Orientadora:**

Cláudia Raquel de Oliveira Freitas  
Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto

**Coorientadora:**

Ana Sofia Duarte Amado  
Interna de Formação Específica de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto

Porto, maio de 2018

Assinatura:

Rita Calejo Pereira Machado Ribeiro

Assinatura da Orientadora:

Claudia Regueif de Oliveira Freitas

Assinatura da Coorientadora:

Ana Amado

## AGRADECIMENTOS

À Dra Cláudia Freitas, orientadora deste trabalho, agradeço toda a disponibilidade, dedicação e apoio no planeamento e realização do mesmo.

À Dra Ana Amado, coorientadora deste trabalho, agradeço também a disponibilidade e apoio no planeamento e realização do mesmo.

À Dra Cláudia Amaral agradeço pela indispensável ajuda na escolha inicial desta área para realização da minha dissertação de Mestrado e pela sugestão quanto à sua orientação .

Ao Professor Doutor Rui Magalhães agradeço a ajuda na análise estatística, sem a qual o trabalho não teria sido possível.

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma da tiróide é a doença maligna endócrina mais comum. O Carcinoma Diferenciado da Tiróide, em particular, diz respeito a mais de 90% de todas as neoplasias desta glândula, dividindo-se em dois subtipos: carcinoma papilar, o mais comum, e carcinoma folicular. Apesar de, na maioria dos casos, o prognóstico ser favorável, determinados grupos de doentes apresentam subtipos mais agressivos da neoplasia. Conhecendo as características dos doentes e dos respetivos tumores, é possível delinear uma abordagem terapêutica mais adequada.

**Objetivo:** Este trabalho de investigação visa identificar, na população de doentes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado da Tiróide do Centro Hospitalar do Porto, fatores que influenciem o prognóstico e a evolução para cura.

**Metodologia:** Foram recolhidos dados demográficos e clínicos: características do doente (género e data de nascimento), características do tumor (histologia, variante, dimensão, existência ou não de cápsula, existência ou não de extensão extra-glandular, multi ou unicentricidade, existência ou não de metastização ganglionar ou à distância), data da cirurgia, tipo de cirurgia e complicações da mesma, tratamento ou não com iodo radioativo, valores de tiroglobulina pós-operatórios, positividade ou não dos anticorpos anti-tiroglobulina, resultados dos exames imagiológicos realizados (Ecografia cervical, Tomografia Axial Computorizada e Cintigrafia com Iodo 131) e anos de seguimento. Os doentes foram classificados como curados, com resposta indeterminada e com doença ativa. Para determinar a influência de cada variável estudada no prognóstico dos doentes, recorreu-se a modelos de regressão de Cox. De forma a estudar as diferenças entre os doentes curados e não curados, recorreu-se a testes de *Pearson chi-square* e testes de variância (teste de ANOVA).

**Resultados:** A análise multivariada mostrou que tumores capsulados têm maior probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 1,249; doentes com metástases têm menor probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 0,576 para metástases ganglionares e um *HR* de 0,217 para metástases à distância; doentes não tratados com iodo têm uma menor probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 0,629.

Comparando as variáveis estudadas entre os três grupos, o grupo com resposta indeterminada tem associadas características de bom prognóstico: uma maior proporção de participantes do sexo feminino, histologia de carcinoma papilar da tiróide, tumores capsulados, ausência de doença multicêntrica, ausência de metástases ganglionares e

ausência de doença à distância, assim como, menor média de idades e de dimensão. Para além disso, apresenta uma menor proporção de doentes que realizaram iodo radioativo

**Conclusões:** O estudo apresentado identificou várias variáveis como sendo definidoras de prognóstico, o que permite estabelecer estratégias terapêuticas individualizadas. Para os doentes de baixo risco, tratados de forma menos agressiva, é necessário estabelecer novos critérios de cura.

**Palavras-chave:** Carcinoma Diferenciado da Tiróide; Carcinoma Papilar da Tiróide; Carcinoma Folicular da Tiróide; Fatores de prognóstico; Tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid carcinoma is the most common malignant endocrine disease. Differentiated Thyroid Carcinoma in particular represents more than 90% of all thyroid neoplasms, with two subtypes: papilar carcinoma, the most common, and follicular carcinoma. Although the prognosis is good in the majority of cases, some groups of patients present more aggressive types of carcinoma. To get to know the characteristics of the patients and the tumors is important, in order to choose the most appropriate treatment to each case, recognizing the ones who need more invasive treatments and the ones who benefit from less aggressive options.

**Aim:** The aim of the present investigation study was to recognize factors that significantly affect the prognosis and probability of cure among the patients with the diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma in *Centro Hospitalar do Porto*.

**Methods:** Demographic and clinical data were collected: patients characteristics (sex and date of birth), tumor characteristics (histological type, variant, dimension, presence or absence of capsule, presence or absence of extraglandular extension, presence or absence of multicentricity, presence or absence of lymph node or distant metastases), date of surgery, type of surgery and its complications, treatment or no treatment with radioactive iodine, postoperative thyroglobulin levels, positivity or negativity of anti-thyroglobulin antibodies, results of the imaging techniques (Cervical Ultrasound, Computer Tomography Scan and Iodine-131 Scintigraphy) and time of follow-up. The patients were classified as cured, with undetermined response or with active disease. To determine the influence of each variable in the prognosis of the patients, it was used a model of Cox regression. In order to study the differences between the three groups of patients, Pearson chi-square test and variance test were used.

**Results:** The multivariate analysis showed that tumors with capsule (HR=1.249) have more probability of cure, presence of lymph node (HR=0.217) or distant (HR=0.217) metastases have less probability of cure and no treatment with radioactive iodine (HR=0.629) has less probability of cure.

Comparing the three groups of patients, the one with undetermined response is associated with good prognosis characteristics: higher proportion of female participants, histology of papilar carcinoma, tumor with capsule, absence of multicentric disease, absence of lymph node and distant metastases, as well as, lower average age and dimension. Furthermore, a lower proportion of patients was treated with radioactive iodine.

**Conclusions:** The present study identified some variables as being prognostic factors, which allowed to establish individual therapeutic strategies. For the low risk patients, treated with less aggressive options, is necessary to establish new criteria to define cure.

**Keywords:** Differentiated Thyroid Carcinoma; Papilar Thyroid Carcinoma; Follicular Thyroid Carcinoma; Prognostic factors; Treatment.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AGES – Age, histological Grade, Extent of tumor, Size  
AJCC/TNM – American Joint Committee on Cancer/TNM  
AMES – Age, Metastases, Extent of tumor, Size  
ATA – American Thyroid Association  
CES – Comissão de Ética para a Saúde  
CHP – Centro Hospitalar do Porto  
DEFI – Departamento de Ensino, Formação e Investigação  
EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer  
HR – Hazard Ratio  
MACIS – Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size  
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences  
Tg – Tiroglobulina  
TSH – Thyroid Stimulating Hormone (Hormona Estimulante da Tiróide)

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
DOENTES E MÉTODOS.....	2
RESULTADOS.....	5
DISCUSSÃO .....	8
CONCLUSÃO .....	12
Tabela I .....	13
Tabela II .....	14
Tabela III .....	15
Tabela IV.....	16
Tabela V.....	17
Tabela VI .....	18
Tabela VII.....	19
BIBLIOGRAFIA .....	20

## LISTA DE TABELAS

- Tabela I – Descrição da classificação de risco (Adaptado de *ATA guidelines* 2015)
- Tabela II – Caracterização dos participantes e das características dos tumores
- Tabela III – Análise estatística univariada dos fatores de prognóstico preditores de cura
- Tabela IV – Análise estatística multivariada dos fatores de prognóstico preditores de cura
- Tabela V – Teste de *Pearson Chi-square* para caracterização das variáveis que definem os três grupos de participantes – curados, com resposta indeterminada e com doença ativa
- Tabela VI – Teste de *ANOVA*, teste de *Tuckey (Post-hoc)* e teste de *Games Howell (Post-hoc)* para caracterização das variáveis que definem os três grupos de participantes – curados, com resposta indeterminada e com doença ativa
- Tabela VII – Estudo da relação entre grupos de risco e estado final dos doentes

## INTRODUÇÃO

O carcinoma da tiróide é a doença maligna endócrina mais comum, representando, aproximadamente, 1% do total das neoplasias<sup>1, 2</sup>. A sua incidência tem aumentado nos últimos 30 anos, independentemente do género ou etnia.<sup>3-5</sup>

Dados portugueses apontam-na como a terceira neoplasia mais frequente nas mulheres, correspondendo a 6,2% do número total neste grupo e 1% no sexo masculino. Em termos de mortalidade, encontrava-se em 20º lugar no sexo feminino e 21º lugar no sexo masculino, em 2012.<sup>6, 7</sup>

O Carcinoma Diferenciado da Tiróide, em particular, diz respeito a mais de 90% de todas as neoplasias desta glândula e, na maioria dos casos, caracteriza-se pelo seu excelente prognóstico, com uma taxa de sobrevivência a 10 anos superior a 90%.<sup>8, 9</sup> Este divide-se, consoante a sua histologia, em dois subtipos: o carcinoma papilar, o mais comum, e o carcinoma folicular.<sup>10, 11</sup>

Apesar de na maioria dos casos o prognóstico ser favorável, determinados grupos de doentes apresentam subtipos mais agressivos da neoplasia, que podem estar associados a determinados fatores de risco, que é importante reconhecer. Este reconhecimento permite oferecer um tratamento mais agressivo apenas aos doentes de maior risco, poupando os restantes a uma iatrogenia desnecessária.<sup>12</sup> Uma abordagem mais adequada, reconhecendo os doentes que beneficiam de técnicas cirúrgicas mais complexas e tratamentos adjuvantes, não só melhora os resultados do tratamento, como pode contribuir para uma melhor qualidade de vida dos doentes.

Vários estudos já procuraram estabelecer os fatores de prognóstico mais importantes nestas neoplasias, no entanto, muitas vezes chegaram a resultados conflituosos, o que pode estar relacionado com uma falta de homogeneidade na escolha dos doentes, nas definições dos critérios a avaliar e no tratamento escolhido em cada caso.<sup>13, 14</sup>

Existem vários sistemas de classificação internacionais de doentes com Carcinoma Diferenciado da Tiróide que já vão de encontro ao propósito referido - avaliar as características individuais dos doentes e otimizar o tratamento. Estes sistemas são de alguma forma sobreponíveis entre si, avaliando fatores de prognóstico que são classicamente considerados significativos.<sup>15</sup> Alguns exemplos são: *American Thyroid Association (ATA)*<sup>16</sup>, *American Joint Committee on Cancer/TNM (AJCC/TNM)*<sup>17</sup>, *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, o *AGES (Age, histological Grade, Extent of tumor, Size)*, o *AMES (Age, Metastasis, Extent of tumor, Size)*, o *MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size)*, entre outros.<sup>15</sup>

A maioria dos referidos sistemas de classificação são baseados em dados que pretendem prever taxas de sobrevivência, o que não se adequa a este tipo de neoplasia, uma vez que a taxa de mortalidade é muito baixa. Nestes tumores será mais adequado adaptar um modelo dirigido a sobrevivência livre de doença e risco de recorrência, como é o caso do sistema de classificação de risco de recorrência das *guidelines da ATA 2015*.<sup>16, 18, 19</sup>

As recomendações mais recentes preconizam uma menor agressividade de tratamento nos doentes de risco baixo e intermédio, pelo que se torna importante distinguir estes doentes daqueles cuja abordagem terapêutica deva ser mais agressiva.<sup>20, 21</sup>

Este trabalho de investigação visa identificar, na população de doentes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado da Tiróide do Centro Hospitalar do Porto, fatores que influenciem o prognóstico e a evolução para cura.

## DOENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP), após parecer favorável do Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI) e da Comissão da Ética para a Saúde (CES).

Não foi necessário obter consentimento informado por parte dos participantes.

Tratou-se de um estudo observacional retrospectivo, tendo por base a recolha de dados dos registos clínicos em papel ou informatizados no SClínico®. Aos doentes incluídos foram atribuídos números de código, tendo sido construída uma base de dados anonimizada.

### **Critérios de classificação e diagnóstico**

O diagnóstico definitivo de Carcinoma Diferenciado da Tiróide e as características do tumor foram estabelecidas através do estudo histológico das peças após cirurgia.

Em termos de estratificação de risco, a amostra de doentes foi dividida segundo o *Risk Stratification System* das *guidelines da ATA 2015* em indivíduos de baixo, intermédio ou alto risco (Tabela I).<sup>16</sup>

A cura foi definida como ausência de evidência clínica, bioquímica e estrutural de doença, ou seja, um valor de tiroglobulina (Tg) indoseável, com anticorpos anti-tiroglobulina

negativos e sem evidência imagiológica de tumor. O estado de resposta indeterminada foi definido como um valor de tiroglobulina doseável e inferior a 1 ng/mL ou anticorpos anti-tiroglobulina positivos e ausência de evidência imagiológica de doença. A doença ativa foi definida como um valor de tiroglobulina superior ou igual a 1 ng/mL, anticorpos anti-tiroglobulina positivos em crescendo ou evidência imagiológica de doença loco-regional ou à distância.<sup>16</sup>

Na quantificação da tiroglobulina, esta foi considerada indoseável consoante diferentes limites de quantificação ao longo do tempo: até 2005 inferior a 0,5 ng/mL, entre 2006 e 2008 inferior a 0,2 ng/mL e desde 2008 inferior a 0,1 ng/mL.

Desde 2008, a tiroglobulina foi doseada pelo ensaio de eletroquimioluminiscência, concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys – E170 da Roche, com limite inferior de deteção de 0,04 ng/mL e limite inferior de quantificação de 0,1 ng/mL, com um erro relativo total admissível menor ou igual a 30%.

Na avaliação dos anticorpos anti-tiroglobulina, estes foram considerados positivos quando superiores a 115 UI/mL e negativos quando inferiores ou iguais a esse valor.

Os anticorpos anti-tiroglobulina foram, também desde 2008, doseados pelo ensaio de eletroquimioluminiscência, concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Cobas – Roche, com limite inferior de deteção de 10,0 UI/mL.

Não foi possível obter informação sobre os ensaios utilizados para a medição da tiroglobulina e dos anticorpos anti-tiroglobulina anteriormente a 2008.

Os exames imagiológicos realizados para detetar presença de doença regional ou metástases à distância foram a Ecografia Cervical, a Tomografia Axial Computorizada e a Cintigrafia com Iodo 131.

## **Análise Estatística**

Após a elaboração da base de dados em Microsoft<sup>®</sup> Excel, versão 16.12, para o tratamento estatístico dos mesmos foi utilizado o programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS<sup>®</sup>), versão 25.

A análise estatística dos dados compreendeu, inicialmente, a análise descritiva das variáveis em estudo, com o intuito de caracterizar a população estudada. Para as variáveis contínuas foram testados os pressupostos de distribuição normal e, tratando-se de variáveis quantitativas, foram apresentados os valores mínimo e máximo, média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram caracterizadas através de frequências absolutas e relativas.

Para determinar a influência de cada variável estudada no prognóstico dos doentes, recorreu-se a uma análise univariada através de um modelo de regressão de Cox. De seguida foram integradas as variáveis consideradas estatisticamente significativas, segundo o  $p$  inferior a 0,25 ou consideradas clinicamente relevantes, numa análise multivariada, também recorrendo a um modelo de regressão de Cox, assumindo como variável dependente o estado do doente à data do último contacto médico (curado, com resposta indeterminada ou com doença ativa).

Por fim, para o estudo das diferenças entre os três grupos referidos, tendo em conta as variáveis sociodemográficas e clínicas estudadas, realizou-se um teste de *Pearson chi-square* para as variáveis categóricas e um teste de variância (teste de ANOVA) para as variáveis contínuas. Quando usados os testes de variância, os testes de homogeneidade foram respeitados.

Valores probabilísticos (valores de  $p$ ) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

### **População em estudo**

O grupo amostral incluiu um total de 993 doentes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado da Tiróide seguidos na Consulta de Grupo de Cancro da Tiróide, do CHP, que realizaram tratamento cirúrgico entre julho de 1957 e dezembro de 2016. De todos os doentes seguidos na referida consulta, foram considerados como tendo critérios de inclusão: doentes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado da Tiróide tratados com cirurgia de tireoidectomia total ou subtotal com ou sem esvaziamento ganglionar e sobre os quais foi possível obter informação sobre as principais variáveis em estudo. Foram considerados critérios de exclusão tratamentos com cirurgia de tireoidectomia menor que subtotal.

Para cada participante foram recolhidos os seguintes dados demográficos e clínicos: características do doente (género e data de nascimento), características do tumor (histologia, variante, dimensão, existência ou não de cápsula, existência ou não de extensão extra-glandular, multi ou unicentricidade, existência ou não de metastização ganglionar ou à distância), data da cirurgia, tipo de cirurgia e complicações da mesma, tratamento ou não com iodo radioativo, valores de tiroglobulina pós-operatórios, positividade ou não dos anticorpos anti-tiroglobulina após a cirurgia, resultados dos exames imagiológicos realizados e anos de seguimento.

Dos 993 doentes incluídos, 81,9% ( $n=813$ ) pertenciam ao sexo feminino e 18,1% ( $n=180$ ) ao sexo masculino. As idades estavam compreendidas entre os 11 e os 89 anos,

sendo a sua média de  $47,9 \pm 15,5$  anos e a sua mediana de 48 anos. Com base na nova classificação *AJCC/TNM*<sup>17</sup>, dividiu-se a população em dois grupos consoante a sua idade, 639 participantes (63,6%) tinham menos de 55 anos e 365 participantes (36,4%) tinham 55 anos ou mais.

O tempo de seguimento mínimo foi de 6 meses e o máximo de 684 meses (57 anos), com um tempo médio de  $107,4 \pm 99$  meses ( $9,0 \pm 8,3$  anos) e um tempo mediano de 72 meses (6 anos).

No final do ano de 2016, 58,2% (n=578) dos participantes foram considerados curados e 41,8% (n=415) foram considerados não curados. Dentro do grupo dos não curados, 25,1% (n=249) foram classificados como tendo resposta indeterminada e 16,7% (n=166) foram classificados como tendo doença ativa.

A taxa de mortalidade por Carcinoma Diferenciado da Tiróide, nesta população, foi de aproximadamente 3%. Os doentes falecidos por cancro tinham uma idade média ao diagnóstico de  $58,2 \pm 17,7$  anos.

No que diz respeito à estratificação de risco, 40,4% (n=401) dos participantes foram classificados como tendo baixo risco, 46,6% (n=463) como risco intermédio, 11,3% (n=112) como alto risco e 1,7% (n=17) não foram classificados, por falta de informações necessárias à estratificação segundo os critérios das *guidelines da ATA 2015*.<sup>16</sup>

Em relação às características do tumor, na histologia, a amostra dividiu-se em 91,2% (n=906) de carcinoma papilar e 8,8% (n=87) de carcinoma folicular.

A dimensão foi conseguida em 942 dos 993 participantes, sendo o valor mínimo 1mm e máximo de 120 mm, com uma média  $20,64 \pm 17,7$  mm e uma mediana de 15 mm.

No que diz respeito ao valor de tiroglobulina pós-operatória variou entre indetectável e 30 000 ng/mL, sendo a sua média de  $88,32 \pm 1110,1$  ng/mL.

Os anticorpos anti-tiroglobulina eram positivos em 1,7% dos participantes (n=17), negativos em 81,5% (n=809) e desconhecidos em 16,8% (n=167).

A caracterização da população e as restantes características dos tumores são apresentadas na Tabela II.

## RESULTADOS

Numa primeira análise univariada, representada na Tabela III, foram estatisticamente associados a cura os seguintes fatores de prognóstico: presença ou não de cápsula, presença ou não de metastização ganglionar, presença ou não de metastização à distância, valores de tiroglobulina pós-operatórios e tratamento ou não com iodo radioativo. Para as restantes variáveis não foram encontradas diferenças



estatisticamente significativas. Na presença ou ausência de cápsula, doentes com tumores capsulados tiveram maior probabilidade de evoluir para a cura, com um *HR* de 1,285. Na presença ou ausência de metástases, doentes com metástases tiveram uma menor probabilidade de cura, com um *HR* de 0,646 para metástases ganglionares e um *HR* de 0,157 para metástases à distância. Nos valores de tiroglobulina pós-operatória, valores mais altos foram associados a uma menor probabilidade de cura, com um *HR* de 0,998. Por fim, doentes não tratados com iodo radioativo tiveram uma menor probabilidade de cura do que os que foram sujeitos a este tratamento, com um *HR* de 0,802.

Através da regressão de Cox multivariada, representada na Tabela IV, chegou-se à conclusão que, quando se integraram as variáveis representadas, permaneceram como fatores preditores independentes de prognóstico: presença ou não de cápsula, presença ou não de metastização ganglionar, presença ou não de metastização à distância e tratamento com iodo radioativo. Para as restantes variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Os tumores capsulados tiveram maior probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 1,249; doentes com metástases tiveram menor probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 0,576 para metástases ganglionares e um *HR* de 0,217 para metástases à distância; doentes não tratados com iodo radioativo tiveram uma menor probabilidade de evoluir para cura, com um *HR* de 0,629.

Comparando as variáveis estudadas entre os três grupos de indivíduos: curados, com resposta indeterminada e doença ativa, foram consideradas como tendo significado estatístico: sexo, histologia, presença ou ausência de cápsula, uni ou multicentricidade, presença ou ausência de metástases ganglionares, presença ou ausência de metástases à distância e tratamento com iodo radioativo (Tabela V); e também, idade e dimensão (Tabela VI). Nesta análise, a idade foi assumida como uma variável contínua. No que diz respeito ao sexo, a proporção de indivíduos curados foi semelhante entre os dois grupos, a proporção de resposta indeterminada foi maior no sexo feminino e a proporção de doença ativa foi maior no sexo masculino. Na histologia do tumor, a proporção de indivíduos curados foi semelhante nos dois grupos, a proporção de resposta indeterminada foi maior no carcinoma papilar da tiróide e a proporção de indivíduos com doença ativa foi maior no carcinoma folicular. Na presença ou ausência de cápsula, a proporção de curados foi semelhante nos dois grupos, a proporção de resposta indeterminada foi ligeiramente maior nos tumores com cápsula e a proporção de doença ativa foi ligeiramente maior nos tumores sem cápsula. Na uni ou multicentricidade, a proporção de curados foi maior nos indivíduos com doença multicêntrica, a proporção de resposta indeterminada foi ligeiramente mais alta na doença unicêntrica e a proporção de doença ativa foi semelhante entre os dois grupos. No caso das metástases ganglionares, a proporção de curados foi semelhante

entre os dois grupos, a proporção de resposta indeterminada foi maior nos doentes sem metástases ganglionares e a proporção de indivíduos com doença ativa foi maior naqueles com metástases. Relativamente às metástases à distância, a proporção de indivíduos curados e com resposta indeterminada foi maior naqueles que não tinham doença à distância e a proporção de doença ativa foi maior naqueles que tinham. No tratamento com iodo radioativo, a proporção de curados é maior naqueles que realizaram iodo radioativo, a proporção de indeterminados é maior naqueles que não realizaram este tratamento e a proporção de doença ativa é ligeiramente maior nos submetidos a iodo radioativo.

Para as restantes variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Por fim, relativamente às variáveis contínuas, foram realizados: teste de Tuckey (*Post-hoc*) para a variável idade, que cumpre os pressupostos de homogeneidade de variância, e teste de *Games Howell (Post-hoc)* para a variável dimensão, que não cumpre os pressupostos de homogeneidade de variância. Com estes testes foi possível concluir que a média de idades foi menor no grupo dos curados e que existem diferenças estatisticamente significativas entre os curados ( $46,4 \pm 15,0$  anos) e os com doença ativa ( $52,6 \pm 16,8$  anos) e aqueles com resposta indeterminada ( $48,3 \pm 15,2$  anos) e os com doença ativa, sendo que o grupo com doença ativa é aquele que apresenta sempre idades mais elevadas. Em relação à dimensão, existiram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, curado ( $20,2 \pm 15,30$  mm), com resposta indeterminada ( $15,5 \pm 14,3$  mm) e com doença ativa ( $30,1 \pm 25,5$  mm), sendo que aqueles que tiveram resposta indeterminada apresentavam dimensões menores e o grupo com doença ativa dimensões maiores.

Ao estudar a associação entre grupos de risco e a resposta final, através do teste de *Pearson Chi-Square* é possível concluir que estas duas classificações estão associadas de forma estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Na população estudada, como se pode verificar pela Tabela VII, dentro do grupo de indivíduos curados há uma maior proporção de indivíduos de risco intermédio, seguida de indivíduos de baixo risco e uma baixa proporção de indivíduos de alto risco. No grupo que apresenta resposta indeterminada, há uma maior proporção de indivíduos de baixo risco, seguida de indivíduos de risco intermédio e uma baixa proporção de indivíduos de alto risco. No grupo de indivíduos com doença ativa, há proporções semelhantes e baixas de indivíduos de risco baixo e intermédio e uma proporção mais alta de indivíduos de alto risco.

## DISCUSSÃO

As características da amostra estudada são semelhantes a outras descritas na literatura.

Apesar da ampla distribuição de idades à data do diagnóstico, a neoplasia é diagnosticada maioritariamente em idades jovens, com 63,6% dos doentes com menos de 55 anos.

Também é possível constatar, pela descrição do grupo amostral, a grande desigualdade de género que o caracteriza, sendo a maioria dos participantes do sexo feminino, numa proporção de 1:4,5, o que está de acordo com outros estudos realizados a nível nacional, que referem que no sexo feminino este tumor é 4 vezes mais comum do que no sexo masculino.<sup>6</sup>

O grupo histológico mais frequentemente encontrado foi o carcinoma papilar da tiróide (91,2%), o que também vai de encontro a descrições de outras populações estudadas.<sup>12</sup>

No que diz respeito às variáveis analisadas, de forma a determinar o seu poder prognóstico, é importante interpretar cada uma no contexto da população descrita e integrá-la nos resultados de estudos de outras populações nacionais e internacionais. Das variáveis incluídas no estudo univariado, quando integradas num modelo multivariado, todas permaneceram fatores preditores independentes de prognóstico à exceção do valor de tiroglobulina pós-operatório.

Alguns estudos publicados apontam idades mais avançadas como um fator de mau prognóstico, com menor probabilidade de evolução para cura.<sup>22-24</sup> Neste estudo, a idade foi interpretada como uma variável dicotómica numa primeira análise e como uma variável contínua numa comparação entre os três grupos. Nas análises univariada e multivariada, assumiu-se um ponto de corte para estudar dois grupos, uma vez que é considerado como tendo mais significado do que a análise da idade como variável contínua<sup>22, 23</sup>. Em estudos mais recentes, os 55 anos têm sido considerados o marco mais relevante para prever a sobrevivência dos doentes<sup>24</sup>, uma vez que idades superiores podem estar associadas a certos fatores como tumores em graus mais avançados, com tipos histológicos mais agressivos<sup>1</sup>. Na nossa amostra, esse ponto de corte não teve significado estatístico, eventualmente porque não foi relacionado com a sobrevivência. No entanto, os doentes falecidos por cancro da tiróide tinham uma média de idades de  $58,2 \pm 17,7$  anos à data do diagnóstico e o grupo de indivíduos com doença ativa tinha uma média de idades significativamente superior aos outros dois grupos. Parecem cumprir-se, assim, os pressupostos internacionais de que a idade possa ser um fator de mau prognóstico e de que doentes mais jovens possam ser candidatos a tratamentos menos agressivos.

A presença de cápsula parece ter significado estatístico no prognóstico, na medida em que tumores capsulados têm maior probabilidade de evoluir para cura, conclusão a que outros estudos também chegaram.<sup>25</sup>

A presença ou ausência de metástases ganglionares parece ter significado estatístico no prognóstico, sendo que quando existem metástases há uma menor probabilidade de evolução para cura. Estes dados vão de encontro a conclusões de outros estudos já existentes, no entanto a metastização ganglionar não é um fator consensual e é discutida a controvérsia do seu papel no prognóstico.<sup>26</sup> Outros estudos realizados revelaram que a presença de metástases ganglionares está associada a uma menor taxa de sobrevivência livre de doença, o que, na população do presente estudo, se traduz pelo grupo com doença ativa. No entanto, não há uma alteração significativa na sobrevivência global.<sup>27</sup> Portanto, a estratificação da metastização ganglionar está mais relacionada com a decisão de fazer ou não tratamento com iodo radioativo, preconizar o nível de supressão da Hormona Estimulante da Tiróide (*Thyroid Stimulating Hormone* - TSH) após a cirurgia e com a frequência da vigilância, ou seja, é mais importante para a decisão da estratégia terapêutica do que para a avaliação da sobrevivência global.<sup>28</sup>

A presença ou ausência de metástases à distância também parece ter significado estatístico no prognóstico, quando há metástases à distância, a probabilidade de cura é menor. Em muitos dos sistemas de classificação de risco, incluindo o utilizado neste estudo (*guidelines da ATA 2015*<sup>16</sup>), o facto de existirem metástases à distância faz com que os doentes sejam desde logo classificados como de alto risco. Apesar de a presença de metástases estar associada a um pior prognóstico, com necessidade de tratamentos mais invasivos e outras terapias adjuvantes, a sobrevivência dos doentes, em alguns casos, pode ser longa.<sup>29</sup> Neste estudo, as metástases foram consideradas no momento de diagnóstico, no entanto estas também podem surgir durante o seguimento, tendo um significado prognóstico diferente. Metástases que surjam durante o tempo de vigilância, estão associadas a um prognóstico mais desfavorável do que aquelas diagnosticadas em simultâneo com o carcinoma localizado na tiróide.<sup>29, 30</sup>

Em relação ao valor de tiroglobulina pós-operatório, nesta população, surgiu como um fator relacionado com o prognóstico, numa primeira análise univariada. No entanto, quando estudado no modelo multivariado, não assumiu o papel de fator preditor independente do prognóstico. Este achado não vai de encontro a alguns dos estudos já publicados, uma vez que nestes, o valor de tiroglobulina pós-operatório permanece como fator preditivo independente e significativo do prognóstico. Reforça-se que mesmo nestes estudos, o seu valor preditivo não é muito forte, razão pela qual não deve ser uma variável a considerar isolada, mas sim integrada com todas as outras características demográficas e clínicas dos doentes.<sup>31</sup> Apesar de valores elevados de tiroglobulina pós-operatória

estarem mais associados a maior extensão da doença, nomeadamente, maior dimensão do tumor, maior envolvimento de gânglios, presença de metástases à distância e pior estadiamento ao diagnóstico<sup>31</sup>, um valor de tiroglobulina baixo ou indoseável nem sempre garante um prognóstico favorável, uma vez que deste pode surgir doença recorrente e persistente<sup>32</sup>. Portanto, na avaliação de um doente, a tiroglobulina deve ser considerada juntamente com todas as outras variáveis em estudo, sendo que alguns autores recomendam a interpretação da evolução dos valores ao longo do tempo, mais do que o seu valor absoluto.

O tratamento com iodo radioativo surge como um fator de prognóstico estatisticamente significativo: doentes submetidos a esta opção terapêutica têm maior probabilidade de evoluir para cura. Outros estudos chegaram à mesma conclusão, mostrando que fazer ablação com iodo radioativo diminui a ocorrência de recidivas e aumenta a sobrevivência livre de doença.<sup>33, 34</sup>

Todas as variáveis apresentadas, nomeadamente, características do doente, da neoplasia e os tratamentos realizados, vão influenciar a classificação dos indivíduos como: curados, com resposta indeterminada e doença ativa. Neste estudo, um dos critérios de inclusão foi a realização de tireoidectomia total ou subtotal, com ou sem esvaziamento ganglionar, pelo que não se pode estudar a influência do tipo de cirurgia na evolução destes indivíduos. O motivo foi a assunção de um valor de tiroglobulina indoseável como critério de cura, o que nunca será possível existindo tecido tireoideu relevante.

A decisão de efetuar ou não tratamento com iodo radioativo, também pode influenciar a taxa de cura, pelo mesmo motivo.

A escolha entre optar ou não por este tratamento, a altura em que este deve ser feito e a dose a aplicar não é uniforme entre os vários centros e, muitas vezes, também não o é dentro de um mesmo centro.<sup>33, 34</sup> A decisão é, na maioria das vezes, individualizada, consoante a experiência do clínico, fatores pessoais do doente, a situação socioeconómica envolvente e características relacionadas com o tumor.<sup>10, 21</sup>

Após a tireoidectomia total, deve ser reavaliado o estado do doente e a necessidade ou não de realizar outro tipo de tratamento, sendo que os objetivos são a cura e o aumento da sobrevida livre de doença, a ausência de recidiva e a melhor qualidade de vida dos doentes. Qualquer tipo de tratamento deve ser ponderado em função da sua relação risco/benefício, sendo que, apesar do iodo radioativo ter um contributo importante para a cura do Carcinoma Diferenciado da Tiróide, também apresenta os seus riscos associados.<sup>20</sup> Assim, as indicações para o tratamento de ablação foram mudando, sendo que as mais recentes referem que o seu benefício é limitado a certos grupos de doentes, nomeadamente os de maior risco. As evidências para o tratamento com iodo radioativo nos doentes de risco baixo a intermédio não são tão consensuais, uma vez que a melhor

compreensão da estratificação de risco e dos efeitos adversos dos tratamentos ablativos, implicou o aparecimento de recomendações mais conservadoras, admitindo cirurgias menores que tiroidectomia subtotal e o não tratamento com iodo radioativo.<sup>20, 21</sup> Os doentes assim tratados podem nunca cumprir critérios clássicos de cura.

Na nossa população, analisando as características de cada grupo (curado, com resposta indeterminada e doença ativa), de forma a ver que variáveis contribuem para a integração em cada um deles, é possível concluir que o grupo de indivíduos com doença ativa tem uma maior proporção de: participantes do sexo masculino, histologia de carcinoma folicular da tiróide, ausência de cápsula, presença de metástases ganglionares, presença de metástases à distância e de tratamento com iodo radioativo. A média de idades e da dimensão do tumor também são superiores neste grupo. Muitos destes fatores já foram descritos acima como variáveis que diminuem a probabilidade de evolução para cura, portanto faz sentido que a sua proporção seja maior nos indivíduos com doença ativa.

Em relação ao grupo com resposta indeterminada e às variáveis que o caracterizam, neste existe uma maior proporção de: participantes do sexo feminino, histologia de carcinoma papilar da tiróide, tumores capsulados, ausência de doença multicêntrica, ausência de metástases ganglionares e ausência de doença à distância. Também neste grupo, a média de idades é menor em relação ao primeiro, assim como a média da dimensão da neoplasia. Para além disso, a maioria dos doentes incluídos não realizaram ablação com iodo.

Como se pode observar, à resposta indeterminada estão associadas características do doente e do tumor que predizem bom prognóstico. Ao estudar a associação entre os três grupos de risco e a resposta final, confirmou-se que os indivíduos com resposta indeterminada, eram sobretudo indivíduos classificados como tendo baixo risco.

Estes doentes incluíam-se neste grupo porque, devido à grande probabilidade de cura que apresentavam, não foram tratados com iodo radioativo e, consequentemente, mantiveram valores de tiroglobulina doseáveis, não cumprindo os critérios clássicos de cura. No entanto, comportam-se clinicamente como curados. Assim, provavelmente, o grande determinante é o tratamento com iodo radioativo. Seria importante definir se, de facto, este é um fator de tal forma decisivo, que deva implicar a existência de critérios de cura diferentes para doentes submetidos ou não a esta terapêutica. As próprias *guidelines da ATA 2015* sugerem que os níveis que definem uma resposta indeterminada deveriam ser melhor definidos, uma vez que o ponto a partir do qual a tiroglobulina se passa a considerar anormal depende de vários fatores, nomeadamente, valor de TSH correspondente, resíduos de tecido tiróideu após a cirurgia de tiroidectomia, ablação ou não com iodo radioativo e, se esta tiver sido realizada, duração e tempo que decorreu desde a ablação. É importante salientar que o comportamento da tiroglobulina pode ser

imprevisível e a descida dos seus valores pode demorar meses a anos, sendo que doentes inicialmente classificados como tendo resposta indeterminada, ao longo do seguimento, podem passar para o grupo dos curados, sem necessitar de qualquer tipo de tratamento adicional.<sup>16</sup>

### **Limitações do estudo**

O estudo apresenta limitações, nomeadamente no que diz respeito à colheita e registo dos dados. O facto de o seguimento ser muito longo apresenta vantagens em termos de acompanhamento dos doentes, no entanto, faz com que vários médicos tenham sido responsáveis pelas consultas e registos clínicos, o que pode trazer algum viés à informação registada. Para além disso, com a evolução da Medicina ao longo dos anos e das técnicas disponíveis, foram mudando a forma como a determinação de certos parâmetros analíticos é feita e a forma como os mesmos são interpretados, por exemplo, no que diz respeito a limites de quantificação.

### **CONCLUSÃO**

Ao longo dos últimos anos, tem crescido a importância da prescrição de um tratamento adequado, evitando a iatrogenia, bem como a heterogeneidade na abordagem terapêutica. O estudo em causa identificou várias variáveis definidoras de bom prognóstico: tumor capsulado, ausência de metastização ganglionar, ausência de metastização à distância e tratamento com iodo radioativo. É importante a avaliação individual de cada doente, de forma a determinar o prognóstico, fazendo um estudo do risco/benefício dos diferentes tratamentos disponíveis. Também é essencial definir novos critérios de cura, tendo em conta o tratamento realizado.

Para o futuro seria importante ponderar a necessidade de criação de critérios de estratificação de risco dos doentes, transversais à população nacional, definindo para cada grupo um tipo de tratamento específico, de forma a homogeneizar a terapêutica oferecida a cada um nos diferentes centros.

TABELAS:

Tabela I – Descrição da classificação de risco (Adaptado de ATA guidelines 2015)

<i>Risco Baixo</i>	Carcinoma papilar da tiróide (com todos os seguintes): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem metástases locais ou à distância</li> <li>- Ressecção de todo o tumor macroscópico</li> <li>- Sem invasão loco-regional de tecidos ou estruturas</li> <li>- Tumor sem tipos histológicos agressivos (Exemplos: células altas, <i>hobnail</i>, células colunares)</li> <li>- Se tratamento com Iodo 131, não devem existir focos de metástases captantes de iodo fora do leito da tiróide, na primeira cintigrafia realizada após o tratamento</li> <li>- Sem invasão vascular</li> <li>- Sem metástases ganglionares ou micrometástases (&lt;0,2 cm de maior dimensão)</li> </ul>
	Variante folicular encapsulada do Carcinoma Diferenciado da Tiróide
	Carcinoma folicular da tiróide bem diferenciado intratiróideu, com invasão da cápsula e sem invasão ou com mínima invasão vascular (<4 focos)
	Microcarcinoma papilar intratiróideu , unifocal ou multifocal, incluindo mutações BRAF <sup>V600E</sup> (se conhecidas)
<i>Risco Intermédio</i>	Invasão microscópica do tumor nos tecidos moles peri-tiróideus
	Focos metastáticos captantes de iodo no pescoço (além do leito da tiróide), na primeira cintigrafia, realizada após o tratamento
	Tipo histológico agressivo (Exemplos: células altas, <i>hobnail</i> , células colunares)
	Carcinoma papilar da tiróide com invasão vascular
	Metástases ganglionares clínicas ou mais de 5 metástases patológicas com todos os gânglios envolvidos de dimensão < 3 cm
	Microcarcinoma papilar multifocal, com extensão extra-tiróideia e mutações BRAF <sup>V600E</sup> (se conhecidas)
<i>Risco Alto</i>	Invasão macroscópica do tumor nos tecidos peri-tiróideus
	Ressecção incompleta do tumor
	Metástases à distância
	Tiroglobulina sérica pós-operatória com valores sugestivos de metástases à distância
	Metástases ganglionares de dimensão ≥3 cm
	Carcinoma folicular da tiróide com invasão vascular extensa (>4 focos de invasão vascular)



Tabela II – Caracterização dos participantes e das características dos tumores

		Frequência	Porcentagem
SEXO	Feminino	813	81,9%
	Masculino	180	18,1%
IDADE	< 55 Anos	639	63,6%
	≥ 55 Anos	365	36,4%
ESTADO DO DOENTE	Curado	578	58,2%
	Resposta Indeterminada	249	25,1%
	Doença Ativa	166	16,7%
CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	Risco Baixo	401	40,4%
	Risco Intermédio	463	46,6%
	Risco Alto	112	11,3%
	Desconhecido	17	1,7%
HISTOLOGIA DO TUMOR	Carcinoma Papilar	906	91,2%
	Carcinoma Folicular	87	8,8%
CÁPSULA	Presente	296	29,8%
	Ausente	428	43,1%
	Desconhecido	269	27,1%
EXTENSÃO EXTRA-GLANDULAR	Sim	193	19,5%
	Não	613	61,7%
	Desconhecido	187	18,8%
MULTICENTRICIDADE	Sim	355	35,8%
	Não	500	50,4%
	Desconhecido	138	13,9%
METASTIZAÇÃO GANGLIONAR	Sim	228	23%
	Não	685	69%
	Desconhecido	80	8%
METASTIZAÇÃO À DISTÂNCIA	Sim	34	3,4%
	Não	898	90,4%
	Desconhecido	61	6,1%

Tabela III – Análise estatística univariada dos fatores de prognóstico preditores de cura

	HR	IC 95%	Valor de p
<i>Sexo (M/F)</i>	1,177	0,950 – 1,460	0,136
<i>Idade (&lt; 55 anos; ≥55 anos)</i>	1,173	0,979 – 1,406	0,084
<i>Histologia (CP/CF)</i>	1,140	0,852 – 1,524	0,378
<i>Dimensão</i>	0,996	0,991 – 1,001	0,130
<i>Cápsula (S/N)</i>	1,285	1,061 – 1,557	0,010
<i>Multicentricidade (S/N)</i>	1,065	0,893 – 1,271	0,484
<i>Extensão extra-tiróideia (S/N)</i>	0,989	0,805 – 1,216	0,919
<i>Metástases ganglionares (S/N)</i>	0,646	0,527 – 0,793	< 0,001
<i>Metástases à distância (S/N)</i>	0,157	0,059 – 0,420	< 0,001
<i>Iodo Radioativo (S/N)</i>	0,802	0,677 – 0,950	0,011
<i>Tiroglobulina pós-operatória</i>	0,998	0,997 – 1,000	0,010
<i>Anticorpos ao diagnóstico (P/N)</i>	1,197	0,784 – 1,827	0,406

Legenda: M- Masculino; F – Feminino; CP – Carcinoma Papilar; CF – Carcinoma Folicular; S – Sim; N – Não; P – Positivos; N – Negativos.

Tabela IV – Análise estatística multivariada dos fatores de prognóstico preditores de cura

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Sexo (M/F)</i>	1,205	0,923 – 1,571	0,170
<i>Idade (&lt; 55 anos; ≥55 anos)</i>	1,184	0,954 – 1,469	0,125
<i>Cápsula (S/N)</i>	1,249	1,009 – 1,546	0,041
<i>Metástases ganglionares (S/N)</i>	0,576	0,442 – 0,751	< 0,001
<i>Metástases à distância (S/N)</i>	0,217	0,069 – 0,688	0,009
<i>Iodo Radioativo (S/N)</i>	0,629	0,502 – 0,787	< 0,001
<i>Tiroglobulina pós-operatória</i>	0,999	0,998 – 1,000	0,154

Legenda: M- Masculino; F – Feminino; CP – Carcinoma Papilar; CF – Carcinoma Folicular;  
S – Sim; N – Não.

Tabela V – Teste de Pearson Chi-square para caracterização das variáveis que definem os três grupos de participantes – curados, com resposta indeterminada e com doença ativa

		<b>Curado</b>	<b>Resposta Indeterminada</b>	<b>Doente</b>	<b>Total</b>
<i>SEXO</i> ( $p = 0,001$ )	Feminino	476	217	120	813
	Masculino	102	32	46	180
	Total	578	249	166	993
<i>HISTOLOGIA</i> ( $p = 0,015$ )	Papilar	528	235	143	906
	Folicular	50	14	23	87
	Total	578	249	166	993
<i>CÁPSULA</i> ( $p = 0,06$ )	Sim	182	78	36	296
	Não	257	91	80	428
	Total	439	169	116	724
<i>MULTICENTRICIDADE</i> ( $p = 0,016$ )	Sim	222	74	59	355
	Não	280	148	72	500
	Total	502	222	131	800
<i>METÁSTASES GANGLIONARES</i> ( $p < 0,001$ )	Sim	123	42	63	228
	Não	410	185	90	685
	Total	533	227	153	913
<i>METÁSTASES À DISTÂNCIA</i> ( $p < 0,001$ )	Sim	4	5	25	34
	Não	542	231	125	898
	Total	546	236	150	932
<i>ODO RADIOATIVO</i> ( $p < 0,001$ )	Sim	366	79	107	552
	Não	212	170	59	441
	Total	578	249	166	993

Tabela VI – Teste de ANOVA, teste de *Tuckey (Post-hoc)* e teste de *Games Howell (Post-hoc)* para caracterização das variáveis que definem os três grupos de participantes – curados, com resposta indeterminada e com doença ativa

	Curado		Resposta Indeterminada		Doença Ativa			
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	<i>F</i>	Valor de <i>p</i>
<i>IDADE</i>	46,42	15,017	48,28	15,146	52,61	16,771	10,601	<0,001
<i>DIMENSÃO</i>	20,23	15,301	15,53	14,268	30,10	25,477	34,121	<0,001

Post-hoc	IDADE	Dif x	Valor de <i>p</i>
<i>Curado</i>	Resposta Indeterminada	1,862	0,246
<i>Curado</i>	Doença Ativa	6,199	< 0,001
<i>Resposta Indeterminada</i>	Doença Ativa	4,337	0,014

Post-hoc	DIMENSÃO	Dif x	Valor de <i>p</i>
<i>Curado</i>	Resposta Indeterminada	4,706	< 0,001
<i>Curado</i>	Doença Ativa	9,867	< 0,001
<i>Resposta Indeterminada</i>	Doença Ativa	14,573	< 0,001

Tabela VII – Teste de *Pearson Chi-square* para estudo da relação entre grupos de risco e estado final dos doentes

		<b>Curado</b>	<b>Resposta Indeterminada</b>	<b>Doença Ativa</b>	<b>Total</b>
<i>RISCO</i> ( $p < 0,001$ )	Baixo	236	120	45	401
	Intermédio	301	108	54	463
	Alto	34	16	62	112
	Total	571	244	161	976

## BIBLIOGRAFIA

1. Konturek A, Barczyński M, Nowak W, Richter P. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer—a 20-year surgical outcome study. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(5):809-15.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
3. Kim S-j, Myong JP, Suh H, Lee KE, Youn Y-K. Optimal cutoff age for predicting mortality associated with differentiated thyroid cancer. *PloS one*. 2015;10(6):e0130848.
4. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer:“complete” rational approach. *World Journal of Surgery*. 2000;24(8):942-51.
5. Ringel M, Ladenson P. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2004;11(1):97-116.
6. Raposo L, Morais S, Oliveira MJ, Marques AP, Bento MJ, Lunet N. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Portugal. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;26(2):135-43.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2014.
8. Sherma SI. Thyroid carcinoma. *The Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
9. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):313-9.
10. Gillanders S, O'Neill J. Prognostic markers in well differentiated papillary and follicular thyroid cancer (WDTC). *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(3):286-96.
11. Caron N, Clark O. Well differentiated thyroid cancer. *Scandinavian journal of surgery*. 2004;93(4):261-71.
12. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *The Laryngoscope*. 2004;114(3):393-402.
13. MAZZAFERRI EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999;9(5):421-7.
14. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncology letters*. 2015;10(3):1749-54.
15. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2017;19(2):114-8.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
17. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated and anaplastic thyroid cancer: what changed and why? : Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2017.
18. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive

iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.

19. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society risk of recurrence classification systems. *Thyroid*. 2013;23(11):1401-7.

20. Nasef H, Nixon IJ, Wreesmann V. Optimization of the risk-benefit ratio of differentiated thyroid cancer treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018.

21. Li H, Zhang Yq, Wang C, Zhang X, Li X, Lin Ys. Delayed Initial Radioiodine Therapy Related to Incomplete Response in Low-to Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical endocrinology*. 2018.

22. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-53.

23. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-8.

24. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(3):373-80.

25. Rodrigues F, Limbert E, Marques AP, Santos AP, Lopes C, Rodrigues E, et al. Protocolo de tratamento e seguimento dos carcinomas diferenciados da tiróide de origem folicular. *Acta Méd Port*. 2005;18(1):3-18.

26. Gulcelik M, Ozdemir Y, Kadri Colakoglu M, Camlibel M, Alagol H. Prognostic factors determining survival in patients with node positive differentiated thyroid cancer: a retrospective cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology*. 2012;37(6):460-7.

27. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong S-j, Turbat-Herrera E, Urist M, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *The American journal of surgery*. 1992;164(6):578-81.

28. Urken ML, Haser GC, Likhterov I, Wenig BM. The impact of metastatic lymph nodes on risk stratification in differentiated thyroid cancer: have we reached a higher level of understanding? *Thyroid*. 2016;26(4):481-8.

29. Nixon IJ, Whitcher MM, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012;22(9):884-9.

30. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *The American journal of surgery*. 1997;174(5):474-6.

31. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(11):855-60.

32. Gadawska-Juszczak K, Kowalska A. Comparison of the usefulness of post-ablative and post-operative thyroglobulin concentration measuring in prognostic assessment of patients with differentiated thyroid cancer. *Endokrynologia Polska*. 2015;66(6):486-94.



33. DEGROOT LJ, KAPLAN EL, MCCORMICK M, STRAUS FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71(2):414-24.
34. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Annals of internal medicine*. 1998;129(8):622-7.